

論文の内容の要旨

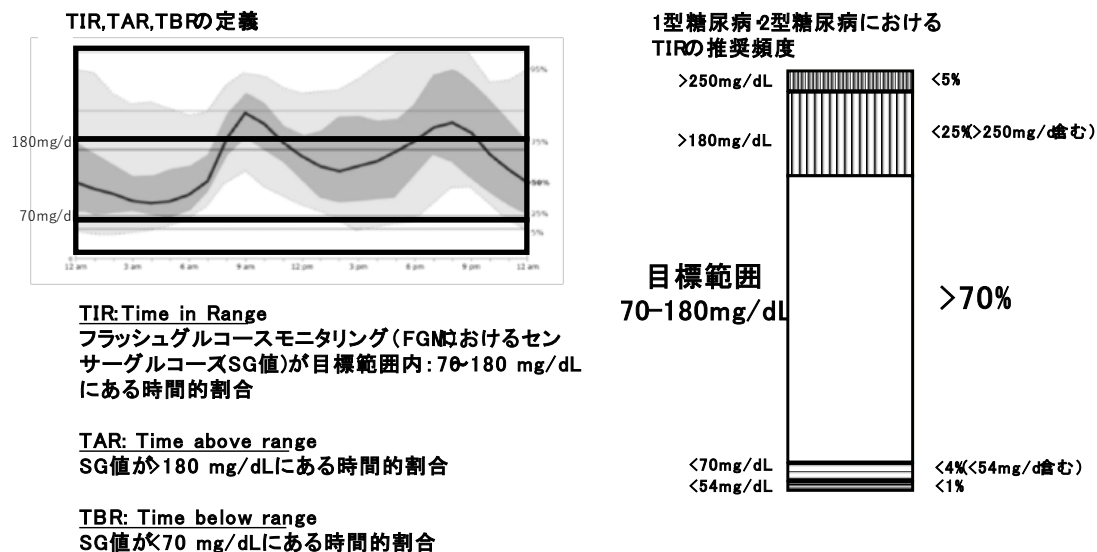
氏名：鈴木 潤 一

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Association between scanning frequency of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring-derived glycemic makers in children and adolescents with type 1 diabetes

(小児思春期1型糖尿病におけるフラッシュグルコースモニタリングのスキャン回数と血糖マーカーとの関連性について)

緒言：持続血糖モニタリング（continuous glucose monitoring：CGM）は成人と同様に小児思春期における1型糖尿病に対して幅広く用いられるようになった。その中でもフラッシュグルコースモニタリング（flash glucose monitoring：FGM）は自己血糖測定による較正を必要とせず、装着したセンサーをスキャンすることによって皮下のグルコース濃度を測定でき、センサーは14日間と比較的長期に使用できる。FGMを頻回にスキャンすることにより血糖コントロールが改善されることが無作為比較試験で示されている。また、CGMから得られた血糖コントロール指標であるTime in Range(TIR)、Time below range(TBR)、Time above Range(TAR)は、従来の血糖コントロールマーカーのHbA1cとは異なり、日々の血糖プロファイルを直接観察することができ、糖尿病患者における優れた血糖マーカーであると考えられ、2019年にTIRの血糖範囲時間を70~180 mg/dLとする国際的なコンセンサスが提案された。



Battelino T, et al. Diabetes Care 42:1593-1603, 2019

目的および方法：本研究は、小児思春期1型糖尿病におけるフラッシュグルコースモニタリング(FGM)のスキャン回数とCGMから得られた血糖コントロール指標であるTIRとの関連を明らかにすることを目的とし、その関連について後方視的に検討した。対象は日本大学病院に通院加療中のFGMを使用中の18歳未満の1型糖尿病85名(男児36名、女児49名)である。対象者のインスリン治療は、頻回注射療法が73名、持続皮下インスリン注入療法が12名で、低血糖アラートやリアルタイムCGM機能付きインスリンポンプにおける低血糖前一時停止機能を使用している者はいなかった。FGMを装着している28日間におけるTIR、TBR、およびTAR、およびFGMでのグルコース値、検査室で測定したHbA1c、および平均グルコース値から計算した推定HbA1c(eA1c)を含む血糖マーカーとの関連を評価した。また、1日の時間帯(0~6時、6~12時、12~18時、および18~24時)におけるスキャンパターンを調べた。本研究は日本大学病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した(承認番号:20191204)。

対象者の背景

年齢 (歳)	13.5 ± 4.7 (4.0-17.9)
男 : 女	36 : 49
罹病期間 (年)	6.5 ± 4.4 (1.2-14.0)
インスリン治療法	MDI : 73 CSII : 12 SAP*使用者なし
FGM使用期間 (年)	1.2 ± 0.5 (0.6-1.7)
HbA1c (%)	7.4 ± 0.9 (5.6-9.9)

数字は平均値 ± SD (最小値-最大値)

*SAP : Sensor Augmented Pump
リアルタイムCGMと連動したインスリンポンプ

結果 : 平均 HbA1c は 7.4% ± 0.9% (5.6~9.9%)、平均 eA1c は 7.3 ± 0.9% (5.4~10.1%) であった。一方、平均 TIR は 50.7 ± 12.2% (23~75%)、平均 TBR は 11.8 ± 5.8% (2~27%)、平均 TAR は 37.5 ± 13.5% (9~69%) であった。TIR は TAR と強い負の相関を示し ($r = -0.862$, $p < 0.0001$)、TBR は TAR と弱い負の相関を示した ($r = -0.352$, $p = 0.0026$)。一方、TIR と TBR の間には有意な相関は認められなかった ($r = 0.130$, $p = 0.2836$)。1 日の FGM 平均スキャン回数は 11.5 回 ± 3.5 回 (5~20 回) であった。4 つの時間帯別の平均スキャン回数は、0~6 時間が 1.2 ± 1.2 回、6~12 時間が 2.8 ± 0.9 回、12~18 時間が 3.0 ± 1.4 回、18~24 時間が 4.6 ± 1.8 回であった。0~6 時間のスキャン回数は、他の時間帯よりも有意に少なく ($P < 0.0001$)、18~24 時間のスキャン回数は有意に多かった ($P < 0.0001$)。スキャン回数は TIR と有意な正の相関を示し ($r = 0.719$, $P < 0.0001$)、TAR とは負の相関を示した ($r = 0.743$, $P < 0.0001$) が、TBR とは相関しなかった ($r = 0.199$, $P = 0.0982$)。また、スキャン回数と平均グルコース値、HbA1c、eA1c レベルとの間には、有意な負の相関が認められた ($r = 0.765$, -0.815 , -0.793 , $P < 0.0001$)。

考察 : 成人で検討した FGM におけるスキャン回数は 1 型糖尿病で平均 15 回、インスリンを使用している 2 型糖尿病で 8~10 回と報告されている。成人における研究では FGM のスキャン回数の増加は血糖コントロールの改善に有効であることが示されている。本研究において 1 日のスキャン回数は既報と同様で 10 回を超えており (11.5 ± 3.5 回)、FGM は指尖の穿刺を伴わないことから侵襲が少なく、小児においても頻回の測定が可能であった。時間帯別のスキャン回数に関しては、活動時間帯である 6 時~18 時で多く、睡眠時間帯である 0 時~6 時で少ないと報告されている。これらの報告は本研究の成績とほぼ同様であるが、本研究では 18~24 時で有意にスキャン回数が増えており、小児では下校から就寝までの 18~24 時にスキャン回数が多いことが本研究で示された。また、スキャン回数が多いほど TIR の頻度が高く、良好な血糖コントロールが得られることが明らかになった。これはスキャン回数を多く行うことによってきめ細かい血糖動向の確認することが可能となり、日常生活に合わせた、特に食事や運動時のインスリン量の調節を細かく実施し、血糖値が目標範囲内にある時間が増加したと考えられる。一方で低血糖域にある時間的割合を示す TBR においては有意な相関がみられなかった。1 日総スキャン回数が増えても夜間の測定が少ないために低血糖の予防には繋がっておらず、低血糖すなわち TBR の頻度を減少させるには、低血糖アラームや低血糖前一時停止機能を有するインスリンポンプの使用など先進医療の導入が必要と考えられた。

結語 : 小児思春期 1 型糖尿病において、FGM で頻回にスキャンすることによって、高血糖を減少させ適正な血糖範囲にある時間的割合が上昇し、血糖コントロールの改善につながることを明らかにした。しかし、TBR の低下には寄与できなかった。急激な血糖値の低下や予期せぬ低血糖には、アラームシステムやインスリンポンプ、クローズドループ療法などの先進技術を用いて対処することが、低血糖や TBR の低下に寄与する可能性がある。

本研究の意義および新規性 : 小児 1 型糖尿病における FGM における使用頻度と TIR および HbA1c の関係を明らかにした。小児において FGM を実臨床で使用する際に、血糖コントロールを行う上で適切な使用頻度が明らかとなり臨床的な意義がある。また、欧州での成人の検討と異なる点として、成人では HbA1c 7.0% に相当する TIR は 70% であるのに対して、本研究では小児においては HbA1c 7.0% に相当する TIR は、57.2% と成人よりも低い値であることが示された。